Résumé des caractéristiques du produit

1. Dénomination du médicament
LEUSTATIN 1 mg/ml de solution à diluer pour perfusion

2. Composition qualitative et quantitative
Un ml de LEUSTATIN 1 mg/ml de solution à diluer pour perfusioncontient 1 mg de cladribine. Pour les excipients voir la rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique
Solution à diluer pour perfusion
4. Données cliniques

4.1. Indications thérapeutiques
LEUSTATIN en injection est indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

4.2. Posologie et mode d'administration
Posologie : le traitement indiqué pour la leucémie à tricholeucocytes consiste en une cure unique de LEUSTATIN administrée en perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours consécutifs. La dose est de 0,09 mg/kg/jour. Il est déconseillé de s'écarter de cette posologie. En cas d'apparition de neurotoxicité ou de toxicité rénale, le médecin doit envisager un ralentissement ou une interruption du traitement.
On n'a pas défini de facteurs de risque spécifiques susceptibles d'augmenter la toxicité de LEUSTATIN. Compte tenu de la toxicité connue de cette classe de médicaments, la prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale confirmée ou suspectée ainsi que chez les patients atteints de maladies graves de la moelle osseuse, quelle qu'en soit l'étiologie. Il faut suivre les patients de près, afin de détecter toute toxicité hématologique et non hématologique éventuelle (voir également rubrique "Mises en garde spécifiques et précautions particulières d'emploi").
Préparation et administration de la solution intraveineuse: avant d'administrer LEUSTATIN, il faut d'abord diluer la solution dans un solvant approprié. Compte tenu du fait que le médicament ne contient ni substances antimicrobiennes, ni substances bactériostatiques, la solution de LEUSTATIN doit être préparée dans des conditions aseptiques.

4.3 Contre-indications
Hypersensibilité à ce médicament ou à ses composants.

4.4 Mises en garde spécifiques et précautions particulières d’emploi
LEUSTATIN est un antitumoral puissant qui peut entraîner des effets secondaires toxiques éventuellement significatifs. LEUSTATIN doit être administré sous la surveillance d'un

médecin habilité, familiarisé avec les traitements antitumoraux.
– *Insuffisance médullaire*: Il faut éviter une inhibition de l'activité de la moelle osseuse. Cette inhibition est habituellement réversible et s'avère proportionnelle à la dose. Une grave myélosuppression, incluant une neutropénie, une anémie et une thrombocytopénie, a été régulièrement observée chez des patients qui avaient été traités essentiellement par de hautes dose de LEUSTATIN. Dans les études cliniques, la plupart des patients ont présenté au début du traitement une aggravation de leur état hématologique, ce qui s'avéra être une manifestation de la leucémie à tricholeucocytes active. A la suite du traitement par LEUSTATIN, on a observé une détérioration supplémentaire des paramètres hématologiques avant que n'intervienne la restauration de l'hémogramme périphérique. Pendant les deux premières semaines suivant le début du traitement, le nombre moyen de plaquettes, le nombre absolu de neutrophiles et le taux d'hémoglobine ont diminué, pour remonter ensuite et revenir à des valeurs moyennes normales, respectivement après 15 jours, 5 semaines et 8 semaines. Les effets myélosuppresseurs de LEUSTATIN furent le plus marqués pendant le premier mois suivant le traitement. Pendant le premier mois, 43 % des patients ont reçu une transfusion de plaquettes. Un contrôle hématologique étroit est surtout indiqué pendant les 4 à 8 premières semaines qui suivent le traitement.
– *Effets de hautes doses* : De fortes doses (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes), associées à du cyclophosphamide et à une irradiation corporelle totale en préparation à une transplantation de moelle osseuse, ont été mises en relation avec une grave toxicité neurologique irréversible (paraparésie/ quadriparésie) et/ou une insuffisance rénale aiguë chez 45% des patients qui avaient été traités pendant 7 à 14 jours. Chez les patients qui avaient été traités par la dose recommandée pour une leucémie à tricholeucocytes (0,09 mg/kg/jour pendant 7 jours) on n'a pas rapporté de neurotoxicité similaire ni de néphrotoxicité (voir aussi la rubrique "Effets indésirables").
– *Neurotoxicité:* Une toxicité neurologique grave (y compris paraparésie et quadriparésie irréversibles) a été observée chez des patients qui recevaient de fortes doses (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes) de LEUSTATIN au moyen d'une perfusion continue. L'apparition de la neurotoxicité est apparemment liée à la dose, bien que le cas se soit aussi rarement présenté lors d'un traitement par la dose recommandée. En cas de neurotoxicité, le médecin doit envisager de différer ou d'arrêter le traitement.
– *Fièvre/infection:* Chez environ 72 % des patients (89/124), de la fièvre (température corporelle = 37,8° C) a été associée à l'utilisation de LEUSTATIN. La plupart des cas de fièvre se sont produits pendant le premier mois. Bien que 70 % des patients aient été traités empiriquement au moyen d'antibiotiques parentéraux, moins d'un tiers des cas de fièvre étaient associés à une infection démontrée. Compte tenu du fait que la plupart des épisodes fébriles se sont produits chez des patients atteints de neutropénie, les patients doivent être suivis de très près pendant le premier mois de traitement et une antibiothérapie empirique doit être instaurée si elle s'avère cliniquement nécessaire. Compte tenu des effets myélosuppresseurs de LEUSTATIN, le médecin doit évaluer

soigneusement les avantages et les inconvénients que comporte l'administration de ce médicament à des patients présentant une infection active. Comme la fièvre peut s'accompagner d'une déhydratation accrue, le patient doit rester bien hydraté (voir également rubrique "Effets indésirables").
– On a signalé de rares cas de syndrome de lyse tumorale chez des patients atteints d'affections hématologiques malignes à forte charge tumorale.
– *Effets sur les fonctions rénale et hépatique*: Certains patients recevant des doses élevées de LEUSTATIN ont développé une insuffisance rénale aiguë. Il n'a pas été démontré que les reins constituent l'organe d'excrétion pour LEUSTATIN. En outre, on ne dispose pas de données suffisantes concernant l'emploi du produit chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Aussi longtemps qu'on ne dispose pas de plus de données, le médicament doit être administré avec la prudence de rigueur chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques avérés ou suspectés.
– Avant d'être administré, LEUSTATIN doit être dilué avec une solution indiquée pour usage intraveineux (voir aussi la rubrique "mode d'emploi/ instructions concernant la préparation").
– *Tests de laboratoire:* Pour déterminer le degré d'inhibition hématopoïétique, il faut contrôler régulièrement le profil hématologique du patient, aussi bien pendant le traitement qu'après. Après normalisation de l'hémogramme périphérique, une biopsie médullaire doit être pratiquée pour confirmer la réponse au traitement par LEUSTATIN. Des accès de fièvre doivent être étudiés au moyen d'analyses de laboratoires et radiologiques appropriées. Comme c'est le cas avec d'autres agents chimiothérapeutiques puissants, les fonctions rénales et hépatiques doivent être contrôlées, surtout chez patients souffrant d'une dysfonction rénale ou hépatique sous-jacente.
– *Carcinogenèse / Mutagenèse:* On n'a pas réalisé d'études de carcinogenèse avec LEUSTATIN chez l'animal. La cladribine est mutagène pour les cellules de mammifères en culture. La cladribine n'est pas mutagène pour les bactéries et n'induit pas de synthèse ADN irrégulière dans des cultures primaires d'hépatocytes du rat.
L’apparition de tumeurs secondaires après un traitement par LEUSTATIN ne peut pas être exclue, mais l’existence d’un lien causal entre l’apparition de tumeurs malignes secondaires et le traitement par LEUSTATIN n’a jamais été prouvée. Le rapport bénéfices/risques dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes demeure en faveur de LEUSTATIN.
– *Effet sur la fertilité:* L'administration intraveineuse de cladribine à des singes cynomolgus a induit une inhibition des cellules à génération rapide, y compris les cellules testiculaires. On ne connaît pas l'effet sur la fertilité humaine.
– *Utilisation pédiatrique:* L’innocuité et l'efficacité n'ont pas été confirmées chez l'enfant.

4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interaction

A ce jour, il n'y a pas d'interactions connues avec d'autres médicaments. La prudence est

de rigueur lorsque l'on administre LEUSTATIN après ou en même temps que d'autres médicaments dont on sait qu'ils provoquent une myélosuppression.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

LEUSTATIN est tératogène chez la souris et le rat et peut dès lors être potentiellement nocif pour le fœtus s'il est administré aux femmes enceintes.
On ne dispose pas de données suffisantes concernant l'utilisation de la cladribine pendant la grossesse chez l'être humain pour évaluer sa toxicité éventuelle.
Bien qu'aucun signe n'ait indiqué que la cladribine soit tératogène chez l'être humain, une telle tératogénicité a bien été rapportée avec d'autres médicaments inhibant la synthèse de l'ADN.
Pour LEUSTATIN, une embryotoxicité a été prouvée chez la souris à des doses équivalant à la posologie recommandée.
Lorsque LEUSTATIN est utilisé pendant la grossesse, ou lorsqu'une patiente devient enceinte pendant l'utilisation de ce médicament, il convient de signaler les risques possibles pour le fœtus.
Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer de prendre des mesures contraceptives.
LEUSTATIN ne peut être utilisé au cours de la grossesse que lorsque l'avantage potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement :

On ignore si la cladribine est excrétée dans le lait maternel. La patiente ne peut pas allaiter pendant un traitement par LEUSTATIN.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Compte tenu de l'état médical du patient, une influence néfaste est possible.

4.8 Effets indésirables

Les données concernant l’innocuité de LEUSTATIN dans la leucémie à tricholeucocytes sont basées sur 124 patients. Pendant le premier mois, on a observé une neutropénie sévère chez 70 % des patients, de la fièvre à l'un ou l'autre moment chez 72 % d'entre eux, tandis qu'une infection était documentée au cours du premier mois chez 31 %. D'autres effets secondaires ont été fréquemment signalés pendant les 14 premiers jours suivant le début du traitement, à savoir : fatigue (49 %), nausées (29 %), éruption cutanée (31 %), céphalées (23 %) et diminution de l'appétit (23 %). La plupart des effets secondaires non hématologiques étaient légers à modérés.
Pendant les 14 premiers jours, on a aussi mentionné les effets secondaires suivants, dont l’incidence variait entre 5 et 20 % des patients traités: frissons, asthénie, sudation, malaise, douleurs thoraciques, vomissements, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, flatulence, purpura, pétéchies, sensation d’étourdissement, insomnie, anxiété, œdème,

palpitations cardiaques, souffle cardiaque, bruits respiratoires anormaux, toux, essoufflement, réactions cutanées au niveau du site d'injection, prurit, douleur, érythème et myalgies.
Les cas de réactions au niveau du site d'injection (rougeur, gonflement, douleur), de thrombose et de phlébite semblent plutôt liés à la méthode de perfusion et/ou au cathéter présent qu'au médicament ou à l'excipient.
Du 15e jour au dernier jour de suivi, les effets secondaires suivants ont été signalés chez plus de 5% des patients: fatigue (14 %), éruption cutanée (10 %) céphalées (7 %), œdème (7 %), nausées (7 %), arthralgies (7 %), malaise (6 %) et sudation (6 %).
Une myélosuppression a fréquemment été signalée pendant le premier mois suivant le début du traitement par LEUSTATIN. On a observé une neutropénie (nombre absolu de neutrophiles < 500.10^{6}/l) chez 69 % des patients, par comparaison à 25 % chez qui elle était déjà présente initialement. Une anémie sévère (taux d'hémoglobine < 8,5 g/dl) s'est produite chez 41,1 % des patients, contre 12 % qui en présentaient une au départ ; une thrombocytopénie (nombre de plaquettes < 20.10^{9}/l) a été observée chez 15 % des patients contre 5 % initialement. 43% des patients ont reçu une transfusion de globules rouges et 13 % des patients une transfusion de plaquettes sanguines..
L'analyse des groupes de lymphocytes montre que la prise de cladribine va de pair avec une dépression prolongée du nombre de lymphocytes CD4. Avant traitement, le nombre de cellules CD4 était en moyenne de 766/µl. La valeur moyenne la plus faible, observée 4 à 6 mois après le traitement, a été de 272/µl. Quinze mois après le traitement, les taux moyens de CD4 se maintenaient au-dessous de 500/µl. Les valeurs CD8 ont montré une réaction analogue, des nombres croissants ayant généralement été observés après 9 mois. La signification clinique de la lymphopénie CD4 prolongée n'est pas claire.
La fièvre a été un effet secondaire fréquemment rapporté pendant le premier mois de l'étude. Pendant ce mois, 12 % des patients ont présenté une fièvre importante (température = 40°C). Des infections documentées n'ont pu être démontrées que dans moins de 1/3 de toutes les périodes de fièvre. Sur les 124 patients étudiés, on a établi la présence d'une infection chez 11 sujets au cours du mois précédant le traitement. Au cours du mois qui a suivi le traitement, on a mis en évidence une infection chez 31 % des patients: 13,7 % d'entre eux présentaient une infection bactérienne, 6,5 % une infection virale et 6,5 % une infection fongique ; 70 % de ces patients furent traités de manière empirique par antibiotiques.
Pendant le premier mois, on a rapporté une infection grave, parfois fatale (septicémie, pneumonie) chez 7 % des patients, tandis que les autres patients n'ont présenté qu'une infection légère à modérée. Pendant le deuxième mois, le chiffre général d'infections confirmées était de 8 % : ces cas étaient légers à modérés et aucune infection systémique sévère n'a été observée. Après le troisième mois, l'incidence mensuelle des infections était inférieure ou égale à celle observée au cours des mois précédant immédiatement le traitement par LEUSTATIN.

Des 124 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes qui ont été inclus dans les deux études, 6 sont décédés au cours de la période qui a suivi le traitement : un patient est décédé des suites d'une infection, deux des suites de maladies cardiaques sous-jacentes, deux du fait de la persistance de la leucémie à tricholeucocytes avec complications infectieuses, et un des suites d'une progression de la maladie après une cure par un autre agent chimiothérapeutique instauré après le traitement par LEUSTATIN.

Après de fortes doses (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes) administrées pendant 7 à 14 jours dans le cadre d'une étude de phase I avec LEUSTATIN avant transplantation de moelle osseuse, une néphropathie aiguë et/ou une neurotoxicité apparue ultérieurement ont été rapportées. En cours de perfusion, 8 patients ont présenté des symptômes gastro-intestinaux. Malgré l'absence initiale de tout élément hématopoïétique – cellules tumorales incluses – dans la moelle osseuse, tous les patients traités ont finalement présenté une récidive. Six patients (19 %) ont développé des signes de dysfonction/ d'insuffisance rénale aiguë (entre autres acidose, anurie, augmentation des taux de créatinine sérique...) dans les 7 à 13 jours après le début du traitement par LEUSTATIN ; chez 5 de ces patients, une dialyse a été nécessaire.

Chez 2 de ces patients, l'insuffisance rénale a été réversible.

Une atteinte tubulaire a été mise en évidence au cours de l'autopsie chez 2 (des 4) patients dont la fonction rénale n'était pas rétablie au moment du décès. Plusieurs de ces patients avaient également été traités par d'autres médicaments connus pour leurs effets néphrotoxiques. Chez 11 patients (35 %), des symptômes de toxicité neurologique se sont développés tardivement au cours de la période de traitement. Chez la majorité d'entre eux, cette neurotoxicité s'est caractérisée par l'installation progressive d'une faiblesse motrice irréversible des extrémités supérieures et/ou inférieures (paraparésie/ quadriparésie), et a été remarquée 35 à 84 jours après le début du traitement à haute dose. Des tests neurologiques non invasifs ont indiqué une affection démyélinisante. Une grave toxicité neurologique a également été démontrée lors de l'administration d'un autre agent de cette classe. Les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes et traités par la posologie recommandée (0,09 mg/kg pendant 7 jours consécutifs) n'ont que rarement présenté une toxicité neurologique grave. Une neurotoxicité légère, plus précisément des paresthésies et du vertige, a été rarement signalée.

Expérience acquise après la commercialisation: Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés depuis que le médicament est commercialisé. Ces effets indésirables ont surtout été signalés chez des patients ayant été soumis à plusieurs cures de LEUSTATIN **:**

Effets hématologiques : hyperéosinophilie; myélosuppression avec pancytopénie prolongée, y compris quelques rapports d'anémie aplastique. Une anémie hémolytique survenant dans les premières semaines du traitement a été observée chez des patients atteints de tumeurs lymphoïdes malignes. De rares cas de syndrome myélodysplasique ont été signalés.

Effets hépatiques : augmentations réversibles et généralement peu prononcées de la bilirubine et des transaminases.
Système nerveux : neurotoxicité; une neurotoxicité sévère a été rarement rapportée après traitement par des posologies standard de cladribine.
Système respiratoire : infiltrats pulmonaires interstitiels, causés le plus souvent par une infection.
Effets cutanés / sous-cutanés : urticaire.
Comme c'est le cas avec d'autres substances dotées d'effets immunosuppresseurs connus, des infections opportunistes peuvent survenir dans la phase aiguë du traitement en raison de l'immunosuppression induite par la cladribine.

4.9 Surdosage

De fortes doses de LEUSTATIN ont été associées à une toxicité neurologique irréversible (paraparésie/ quadriparésie), une néphrotoxicité aiguë et une insuffisance médullaire grave entraînant une neutropénie, une anémie et une thrombocytopénie (Voir aussi la rubrique "Mises en garde spécifiques et précautions particulières d'emploi"). Il n'y a pas d'antidote spécifique connu. On ignore si le médicament peut être éliminé par dialyse ou hémofiltration.
Le traitement d'un surdosage par LEUSTATIN consiste en un arrêt immédiat de la prise de LEUSTATIN, une observation étroite du patient et des mesures de soutien appropriées.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Catégorie pharmacothérapeutique: La cladribine est un médicament antitumoral synthétique. Sa toxicité sélective vis-à-vis de certains lymphocytes et monocytes normaux et malins est basée sur l'activité relative de la désoxycytidine-kinase, de la désoxynucléotidase et de l'adénosine-désaminase. On suppose que les cellules présentant une forte activité désoxycytidine-kinase et une faible activité désoxynucléotidase sont sélectivement tuées par la cladribine, puisque des désoxynucléotides toxiques s'accumulent à l'intérieur des cellules. Les cellules présentant des concentrations élevées de désoxynucléotides ne peuvent réparer de manière adéquate des ruptures dans les brins simples d'ADN.
LEUSTATIN se distingue des autres agents chimiothérapeutiques qui agissent sur le métabolisme des purines par sa cytotoxicité vis-à-vis des lymphocytes et des monocytes en division active mais aussi au repos, inhibant à la fois la synthèse et la réparation de l'ADN.
Code ATC: L01BB04

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lorsqu'on administre LEUSTATIN en perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours

(0,09 mg/kg/jour) à des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes et présentant une fonction rénale normale, la concentration sérique moyenne à l'état d'équilibre est estimée à ± 6 ng/ml et la clairance systémique à ± 640 ml/h/kg. Aucune accumulation n'a été constatée pendant les 7 jours de traitement par LEUSTATIN. Chez les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, il n'existe apparemment aucun lien entre les concentrations sériques et le résultat clinique final. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, la demi-vie terminale moyenne a été de 5,4 heures. Les valeurs moyennes pour la clairance et le volume de distribution à l'état d'équilibre étaient respectivement de 933 ± 403 ml/h/kg et de 4,32 ± 2,69 l/kg.
La quantité de LEUSTATIN liée aux protéines plasmatiques est d'environ 20 %
À l'exception de quelques connaissances relatives au mécanisme de toxicité cellulaire, on ne dispose pas d'autre information sur le métabolisme ou l'excrétion de LEUSTATIN chez l'homme. On n'a pas étudié chez l'homme l'effet d'une insuffisance rénale et hépatique sur l'élimination de LEUSTATIN.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide phosphorique et/ou phosphate de sodium dibasique heptahydraté pour l'ajustement du pH entre 5,5 et 8,0 et eau pour injection.

6.2 Cas d'incompatibilités

Compte tenu du fait qu'on ne dispose que de données limitées concernant la compatibilité, il est conseillé de s'en tenir aux solvants et aux systèmes de perfusion recommandés. La solution de LEUSTATIN ne peut pas être mélangée avec d'autres médicaments ou adjuvants intraveineux ni être administrée simultanément en perfusion par la même ligne intraveineuse.
Si l'on utilise la même ligne intraveineuse pour la perfusion séquentielle de différents médicaments, cette ligne doit être rincée au moyen d'un solvant approprié avant et après l'administration de LEUSTATIN.
Il est déconseillé d'utiliser comme solvant une solution de dextrose à 5 %, en raison de la dégradation accélérée de la cladribine.

6.3 Durée de validité

24 mois
Après dilution: 8 heures à 2-8°C (au réfrigérateur)

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Conservés au frais (2-8° C) et à l'abri de la lumière, les flacons pour injection de LEUSTATIN non ouverts peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'emballage. La congélation n'a pas d'effet néfaste sur l'activité; le produit doit être ramené à température ambiante de manière naturelle. Il ne faut pas décongeler à la chaleur ou par micro-ondes ! Une fois décongelée, la solution doit être conservée au frais; les flacons pour injection restent alors utilisables jusqu'à la date de péremption. Ne pas recongeler.
Après dilution, la solution injectable de LEUSTATIN doit être administrée immédiatement ; éventuellement, elle peut encore être conservée au maximum pendant 8 heures au réfrigérateur (2-8° C) avant d'être administrée.

6.5 Nature et contenance du conditionnement

Solution stérile et tamponnée, exempte de conservateurs et fournie en flacons contenant 1 mg/ml de cladribine. Après dilution, la solution convient pour l'administration en perfusion intraveineuse continue.
Emballage contenant 7 flacons de 10 ml (1 mg/ml).

6.6 Instructions pour l’utilisation, la manipulation et l’élimination

Préparation et administration de la solution intraveineuse: Avant d'administrer LEUSTATIN, il faut d'abord diluer la solution dans un solvant approprié. Comme le médicament ne contient ni substances antimicrobiennes, ni substances bactériostatiques, la solution de LEUSTATIN doit être préparée dans des conditions aseptiques.
Avant d'administrer des médicaments parentéraux, il convient de vérifier s'ils ne présentent pas de particules ni de décoloration. Il peut se produire un dépôt pendant la conservation de LEUSTATIN à basse température. Ce dépôt peut être dissous en ramenant la solution à température ambiante de manière naturelle et en la secouant énergiquement. Il ne faut pas utiliser de source de chaleur extérieure ni de micro-ondes !
La stérilité des solutions préparées doit être garantie avec le soin qui s'impose. Après dilution, la solution injectable de LEUSTATIN doit être administrée immédiatement, ou elle peut être conservée pendant un maximum de 8 heures au réfrigérateur (2-8° C) avant d'être administrée. Les flacons pour injection de LEUSTATIN sont destinés à un usage unique.
Les risques potentiels associés à l'utilisation d'agents cytotoxiques sont bien connus ; dès lors, il convient de prendre les mesures de précaution appropriées lors de la préparation et de l'administration de LEUSTATIN. Il est indiqué d'utiliser des gants jetables et des vêtements de protection. Si LEUSTATIN entre en contact avec la peau ou les muqueuses, la surface concernée doit immédiatement être abondamment rincée à l'eau.
Préparation d'une dose journalière: ajouter la dose calculée (0,09 mg/kg ou 0,09 ml/kg) de LEUSTATIN injectable à une poche de perfusion de 100 à 500 ml d'une solution de

chlorure de sodium pour injection à 0,9 %. Administrer ce mélange en perfusion sur 24 heures et répéter pendant 7 jours consécutifs. Il n'est pas conseillé d'utiliser du dextrose à 5 % comme solvant, car cela accélère la dégradation de la cladribine. Le mélange de LEUSTATIN est stable pendant au moins 24 heures à température ambiante, dans des conditions normales d'éclairage, dans la plupart des poches de perfusion en PVC disponibles sur le marché.

7. Titulaire de l'enregistrement

Janssen-Cilag S.A.
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. Numéro d'enregistrement

BE 173573

9. Délivrance

Sur prescription médicale

10. Date de première autorisation :

04/03/1996

11. Date de dernière mise à jour du RCP : 30/04/2014
Date de la dernière approbation du RCP : 16/07/2014